



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 195 41 689 A 1**

⑤① Int. Cl.®:  
**A 61 K 31/57**  
A 61 K 31/165

②① Aktenzeichen: 195 41 689.9  
②② Anmeldetag: 9. 11. 95  
②③ Offenlegungstag: 15. 5. 96

DE 195 41 689 A 1

③③ Unionspriorität: ③② ③③ ③①

14.11.94 CH 03405/94

⑦① Anmelder:

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,  
78467 Konstanz, DE

⑦② Erfinder:

Götz, Josef, Dr., 78315 Radolfzell, DE

⑥④ Kombinationsarzneimittel

⑦⑤ Die Erfindung betrifft die Kombination von Ciclesonid mit  
 $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Therapie chronisch obstruktiver  
Atemwegserkrankungen.

DE 195 41 689 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 03. 98 802 020/489

5/29

## Beschreibung

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Kombinationspräparat zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen

## Bekannter technischer Hintergrund

In verschiedenen Patentanmeldungen (z. B. EP 0 416 950, EP 0 416 951, WO93/11773) wird die Kombination ausgewählter Glucocorticoide mit bestimmten  $\beta_2$ -Sympathomimetika beschrieben. In der DE-OS 41 29 535 werden verschiedene neue Glucocorticoide offenbart, unter anderem auch der Wirkstoff Ciclesonid.

## Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein lokal zu applizierendes Antiasthmatikum zur Verfügung zu stellen, das folgende Bedingungen erfüllt

- Gute lokale (topische) Wirkung
- fehlende systemische (Neben)wirkung
- Geringe orale Bioverfügbarkeit
- Rasche Aufhebung des Bronchospasmus
- Gute antientzündliche Wirkung
- Gute Eignung für die Langzeittherapie
- Günstige Beeinflussung der bronchialen Hyperreaktivität.

Es wurde nun gefunden, daß die kombinierte Anwendung des Wirkstoffs Ciclesonid mit einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum die oben genannten Bedingungen in hervorragender Weise erfüllt.

Gegenstand der Erfindung ist somit die kombinierte Anwendung von Ciclesonid mit einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter der Wirkstoffbezeichnung "Ciclesonid" nicht nur das Epimerengemisch verstanden. Vielmehr umfaßt diese Bezeichnung auch die reinen Epimeren (also die Verbindungen [11 $\beta$ ,16 $\alpha$  (R)]-16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion und [11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (S)]-16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion sowie Mischungen dieser Epimeren miteinander in jedem beliebigen Mischungsverhältnis. Besonders bevorzugt ist in diesem Zusammenhang bei der kombinierten Anwendung die Verwendung des zu wesentlichen Teilen aus R-Epimer bestehenden Ciclesonids.

Als  $\beta_2$ -Sympathomimetika seien insbesondere solche selektiv wirkende Substanzen genannt, die nur eine geringe kardiale Wirkung haben und daher auch in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden. Als entsprechende  $\beta_2$ -Sympathomimetika seien beispielsweise genannt: Salbutamol, Tulobuterol, Terbutal in, Carbuterol, Pirbuterol, Isoxsuprin, Reproterol, Clenbuterol, Fenoterol, Bamethan, Hexoprenalin, Formoterol, Salmeterol, Picumeterol, Rimiterol, Procaterol, Bambuterol, Bitolterol, Mabuterol, Clorprenalin, Isoetarin, Etanterol, Imoxiterol, Naminterol, Salmefamol und Zin-

terol.

Die  $\beta_2$ -Sympathomimetika können als solche oder in chemisch gebundener Form vorliegen. Hierunter wird verstanden, daß die  $\beta_2$ -Sympathomimetika beispielsweise auch in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Salze und/oder als Solvate (z. B. Hydrate) etc. vorliegen können. Als pharmakologisch verträgliche Salze eignen sich hierbei insbesondere wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 1-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung — je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird — im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden. Weiterhin können die genannten  $\beta_2$ -Sympathomimetika auch als reine Enantiomere oder als Enantiomergemische in jedem Mischungsverhältnis vorliegen. Als bevorzugtes  $\beta_2$ -Sympathomimetikum ist wegen der guten Übereinstimmung der Dosierungsintervalle der Wirkstoff Formoterol und seine Salze, insbesondere das Fumarat, und zwar in Form des Dihydrats, zu nennen.

Als Atemwegserkrankungen seien insbesondere allergen- und inflammatorisch induzierte Bronchialerkrankungen (Bronchitis, obstruktive Bronchitis, spastische Bronchitis, allergische Bronchitis, allergisches Asthma, Asthma bronchiale) genannt, die durch die erfindungsgemäße Kombination auch im Sinne einer Langzeittherapie (gewünschtenfalls unter jeweiliger Anpassung der Dosierung der Einzelkomponenten an die aktuellen, beispielsweise jahreszeitlich bedingten Schwankungen unterliegenden Bedürfnisse) behandelt werden können.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter "Anwendung" in erster Linie die topische Applikation in inhalativer Form verstanden. Die Substanzen werden hierzu vorzugsweise in Form von Aerosolen inhalativ verabreicht, wobei die Aerosol-Teilchen fester, flüssiger oder gemischter Zusammensetzung einen Durchmesser von 0,5 bis 10  $\mu$ m, vorteilhafterweise von 2 bis 6  $\mu$ m haben.

Die Aerosolerzeugung kann beispielsweise durch druckgetriebene Düsenvernebler oder Ultraschallvernebler, vorteilhafterweise jedoch durch treibgasgetriebene Dosieraerosole oder treibgasfreie Anwendung von mikronisierten Wirkstoffen aus Inhalationskapseln erfolgen.

Die kombinierte Anwendung ist im Sinne der vorliegenden Erfindung so zu verstehen, daß die Substanzen gleichzeitig aus einem hierfür geeigneten Gerät inhalativ appliziert werden. Als geeignete Geräte seien hierbei beispielsweise Vernebler, dosierbare Treibgasinhalatoren (Dosieraerosole) oder Pulverinhalatoren (Trockenaerosolgeneratoren) etc. genannt. Hierbei können die Substanzen bereits fertig gemischt vorliegen, oder sie können aus getrennten Verpackungseinheiten bei der Inhalation gleichzeitig entnommen werden, beispielsweise aus zwei zusammengeschalteten Dosieraerosolen.

Die Verwendung von zwei getrennten Verpackungseinheiten bietet den Vorteil, daß die zu applizierende Dosis an Ciclesonid einerseits und an  $\beta_2$ -Sympathomimi-

metikum andererseits aufeinander abgestimmt und auf den Individualfall genau angepaßt werden kann. Dies kann beispielsweise bei Verwendung von Dosieraerosolen so geschehen, daß pro Sprühstoß eine genau definierte Menge des jeweiligen Wirkstoffs bereitgestellt wird.

Die kombinierte Anwendung im Sinne der vorliegenden Erfindung kann aber auch so verstanden werden, daß die Applikation der Einzelkomponenten direkt nacheinander oder aber auch mit größerem zeitlichen Abstand erfolgt, wobei vorteilhafterweise zunächst das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum inhalativ appliziert wird, um für die nachfolgende Applikation des Ciclesonid die Atemwege zu relaxieren, um so eine höhere und gleichmäßigere Deposition von Ciclesonid in den Atemwegen und in der Lunge sicherzustellen.

Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in einer für die Einzeldosierung üblichen Größenordnung, wobei aufgrund der sich gegenseitig positiv beeinflussenden und verstärkenden Einzelwirkungen die jeweiligen Dosierungen bei der kombinierten Gabe der Wirkstoffe gegenüber der Norm eher verringert werden können. Üblicherweise wird das Ciclesonid, gewünschtenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise zweier Applikationen pro Tag, in einer Dosierung von 0,05 bis 1 mg pro Tag verabfolgt. Das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum wird (je nach Wirkstärke) in einer Dosierung von beispielsweise 0,002 bis 0,5 mg pro Tag verabfolgt. Das für die Kombination bevorzugte  $\beta_2$ -Sympathomimetikum Formoterol wird in einer Dosierung von 0,005 mg bis 0,05 mg, insbesondere von 0,01 bis 0,03 mg pro Tag verabfolgt.

Je nach verwendetem Inhaliersystem enthalten die Darreichungsformen neben den Wirkstoffen noch die erforderlichen Hilfsstoffe, wie beispielsweise Treibgase (z. B. Frigen bei Dosieraerosolen), oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Aromastoffe, Füllstoffe (z. B. Lactose bei Pulverinhalatoren) oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Für die Zwecke der Inhalation stehen eine Vielzahl von Geräten zur Verfügung, mit denen Aerosole optimaler Partikelgröße erzeugt und unter Anwendung einer möglichst patientengerechten Inhalationstechnik appliziert werden können. Neben der Verwendung von Vorsatzstücken (Spacer, Expander) und birnenförmigen Behältern (z. B. Nebulato®, Volumatic®) sowie automatischen Sprühstoßauslösungen (Autohaler®) für Dosieraerosole stehen insbesondere bei den Pulverinhalatoren eine Reihe von technischen Lösungen zur Verfügung (z. B. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® oder der in der europäischen Patentanmeldung EP 0 505 321 beschriebene Inhalator), mit denen eine optimale Wirkstoffapplikation erzielbar ist.

#### Beispiele

##### 1. Dosieraerosol

In einen kühlbaren Druckkessel werden 1,24 kg Trichlorfluormethan (R 11) eingewogen und auf  $-30^\circ\text{C}$  abgekühlt. Unter ständigem Rühren werden 10,2 g Sorbitantriöleat sowie 3,6 g Ciclesonid mikronisiert und 7,2 g Salbutamol mikronisiert zudosiert. Anschließend erfolgt unter fortgesetztem Rühren die Zugabe von 1,22 kg Cryofluoran (R 114) und 2,51 kg Dichlordifluormethan (R 12). Nach Verschließen des Kessels wird 10 Min mit einem Ultraturrax bei maximaler Drehzahl dispergiert. Durch Druckfüllung werden 15,0 g der Suspension

durch das Ventil in die Aerosoldose gefüllt. Ein Sprühstoß enthält 50 µg Ciclesonid und 100 µg Salbutamol.

##### 2. Dosieraerosol

Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 1,23 kg Trichlorfluormethan (R 11), 11,0 g Sorbitantriöleat und 7,2 g Ciclesonid mikronisiert, 7,2 g Salbutamol mikronisiert, 1,22 kg Cryofluoran und 2,51 kg Dichlordifluormethan (R 12) dispergiert und in eine Aerosoldose abgefüllt. Ein Sprühstoß enthält 100 µg Ciclesonid und 100 µg Salbutamol.

##### 3. Dosieraerosol

Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 1,23 kg Trichlorfluormethan (R 11), 12,0 g Sorbitantriöleat und 7,2 g Ciclesonid mikronisiert, 14,4 g Hexoprenalinsulfat mikronisiert, 1,22 kg Cryofluoran und 2,51 kg Dichlordifluormethan (R 12) dispergiert und in eine Aerosoldose abgefüllt. Ein Sprühstoß enthält 100 µg Ciclesonid und 200 µg Hexoprenalinsulfat.

##### 4. Dosieraerosol

Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 1,99 kg Trichlorfluormethan (R 11), 15,5 g Sorbitantriöleat und 3,7 g Ciclesonid mikronisiert, 1,1 g Formoterolfumarat Dihydrat ( $\Delta$  0,86 g Formoterol) mikronisiert und 3,00 kg Dichlordifluormethan (R 12) dispergiert und in eine Aerosoldose abgefüllt. Ein Sprühstoß enthält 50 µg Ciclesonid und 12 µg Formoterol.

##### 5. Inhalationskapsel

In einem Turbulamischer werden 400 mg Ciclesonid mikronisiert, 482 mg Salbutamolsulfat mikronisiert ( $\Delta$  400 mg Salbutamol) und 36,1 g Lactose Monohydrat Ph. Eur. II in zwei Portionen gemischt. Die durch ein 0,71 mm Sieb gesiebte Mischung wird in den Mischbehälter eines Planetenmischers überführt. Nach Zumischen von weiteren 63,0 g Lactose Monohydrat Ph. Eur. II werden 25 mg der Pulvermischung in Kapseln der Größe 3 abgefüllt, die mit einem handelsüblichen Pulverinhalator appliziert werden können. Ein Sprühstoß enthält 100 µg Ciclesonid und 100 µg Salbutamol.

##### Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend den Wirkstoff Ciclesonid und ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikum in fixer oder freier Kombination.
2. Arzneimittel für die Behandlung von Atemwegserkrankungen, enthaltend den Wirkstoff Ciclesonid und ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikum in fixer oder freier Kombination und zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen in einer für die inhalative Applikation geeigneten Darreichungsform.
3. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid und das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum fertig gemischt in einer fixen Kombination vorliegen.
4. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid und das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum in getrennten Verpackungseinheiten vorliegen, wobei der Wirkstoff Ciclesonid und das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum aus den

getrennten Verpackungseinheiten so entnommen werden können, daß sie für die gleichzeitige inhalative Applikation zur Verfügung stehen.

5. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid und das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum in getrennten Verpackungseinheiten vorliegen, wobei der Wirkstoff Ciclesonid und das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum aus den getrennten Verpackungseinheiten so entnommen werden, daß sie nacheinander inhalativ appliziert werden.

6. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt.

7. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt und daß es sich bei dem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum um den Wirkstoff Formoterol oder um ein Salz und/oder Hydrat dieses Wirkstoffs handelt.

8. Anwendung des Wirkstoffs Ciclesonid in fixer oder freier Kombination mit einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

9. Anwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt.

10. Anwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt und daß es sich bei dem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum um den Wirkstoff Formoterol oder um ein Salz und/oder Hydrat dieses Wirkstoffs handelt.

35

40

45

50

55

60

65